



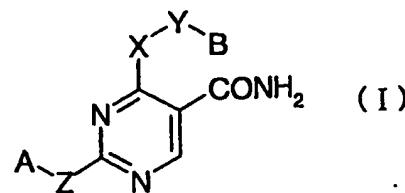
PCT

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

<p>(51) 国際特許分類6 C07D 239/48, 239/47, 239/56, 239/42, 483/12, 403/06, 487/12, 409/12, 491/12, 401/06, A61K 31/505, 31/525 // (C07D 483/12, 239/06, 239/00) (C07D 403/12, 233/06, 239/00) (C07D 403/06, 209/06, 239/00) (C07D 487/12, 239/06, 307/00) (C07D 489/12, 239/06, 333/00) (C07D 481/12, 213/06, 239/00) (C07D 401/06, 213/06, 239/00)</p>		<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO99/31073</p>	
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP98/05643</p> <p>(22) 国際出願日 1998年12月14日(14.12.98)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平9/344588 1997年12月15日(15.12.97) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 山之内製薬株式会社 (YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.)[JP/JP] 〒103-8411 東京都中央区日本橋本町二丁目3番11号 Tokyo, (JP)</p> <p>(72) 発明者 ; および (73) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ) 久道弘幸(HISAMICHI, Hiroyuki)[JP/JP] 内藤 良(NAITO, Ryo)[JP/JP] 川添聰一郎(KAWAZOE, Souichirou)[JP/JP] 豊島 啓(TOYOSHIMA, Akira)[JP/JP] 田邊一仁(TANABE, Kazuhito)[JP/JP] 中居英一(NAKAI, Eiichi)[JP/JP] 市川 敦(ICHIKAWA, Atsushi)[JP/JP]</p>			<p>(11) 国際公開番号 WO99/31073</p> <p>(43) 国際公開日 1999年6月24日(24.06.99)</p> <p>折田明子(ORITA, Akiko)[JP/JP] 竹内 誠(TAKEUCHI, Makoto)[JP/JP] 〒305-8585 茨城県つくば市御幸が丘21 山之内製薬株式会社内 Ibaraki, (JP)</p> <p>(74) 代理人 弁理士 長井省三, 外(NAGAI, Shozo et al.) 〒174-8612 東京都板橋区蓮根三丁目17番1号 山之内製薬株式会社 特許部内 Tokyo, (JP)</p> <p>(81) 指定国 AL, AM, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CN, CU, CZ, EE, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SD, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 歐州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>	
<p>(54) Title: NOVEL PYRIMIDINE-5-CARBOXYAMIDE DERIVATIVES</p> <p>(54) 発明の名称 新規なピリミジン-5-カルボキサミド誘導体</p> <p>(57) Abstract Pyrimidine-5-carboxamide derivatives represented by general formula (I) or salts thereof, wherein each symbol has the meaning as specified below: X: O, S, NR<sup>1</sup>, CO, NR<sup>1</sup>CO, CONR<sup>1</sup>, C=N-OR<sup>1</sup> or a bond; Y: lower alkylene optionally substituted by OR<sup>1</sup> or -NHR<sup>1</sup> or a bond; Z: O, NR<sup>2</sup> or a bond; A: H, optionally substituted lower alkyl, lower alkyl optionally having -CO-, optionally substituted aryl, optionally substituted heteroaryl, optionally substituted cycloalkyl or an optionally substituted and saturated heterocycle containing nitrogen; B: optionally substituted aryl or optionally substituted heteroaryl; and R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>: H or lower alkyl optionally having -CO-.</p>	<p style="text-align: center;">(I)</p>			

(57)要約

一般式 (I) で示されるピリミジン-5-カルボキサミド誘導体又はその塩。



〔式中の記号は以下の意味を有する。〕

X: O, S, NR<sup>1</sup>, CO, NR<sup>1</sup>CO, CONR<sup>1</sup>, C=N-OR<sup>1</sup>又は結合部。

$\text{Y} \cdot \text{OR}'^1$  もしくは  $-\text{NHR}'^1$  で置換されていてもよい低級アルキレン基又は結合部、

Z: O, NR<sup>2</sup> 又は結合部、

A : H、置換基を有していてもよい低級アルキル、-CO-置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよいアリール、置換基を有していてもよいヘテロアリール、置換基を有していてもよいシクロアルキル又は置換基を有していてもよい含窒素飽和ヘテロ環基、

B：置換基を有していてもよいアリール又は置換基を有していてもよいヘテロアリール基、

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>：H、低級アルキル又は-CO-低級アルキル基。】

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE アラブ首長国連邦	ES スペイン	LI リヒテンシュタイン	SG シンガポール
AL アルバニア	FI フィンランド	LK スリ・ランカ	SIS ログネニア
AM アルメニア	FR フランス	LR リベリア	SK シロヴァキア
AT オーストリア	GA ガボン	LS レソト	SL シエラ・レオネ
AU オーストラリア	GB 英国	LT リトアニア	SN セネガル
AZ アゼルバイジャン	GD グレナダ	LU ルクセンブルグ	SZ スワジ兰ド
BA ボスニア・ヘルツェゴビナ	GE グルジア	LV ラトヴィア	TD チャード
BB ベルバドス	GH ガーナ	MC モナコ	TG トーゴー
BE ベルギー	GM ガンビア	MD モルドバ	TJ タジキスタン
BF ブルガリア・ファソ	GN ギニア	MG マダガスカル	TM トルクメニスタン
BG ブルガリア	GW ギニア・ビサオ	MK マケドニア旧ユーゴスラヴィア	TR トルコ
BI ベナン	GR ギリシャ	ML 共和国	TT トリニダッド・トバゴ
BR ブラジル	HR クロアチア	MN マリ	UA ウクライナ
BY ベラルーシ	HU ハンガリー	MR モンゴル	UG ウガンダ
CA カナダ	ID インドネシア	MW モーリタニア	US 美国
CF 中央アフリカ	IE アイルランド	MX マラウイ	UZ ウズベキスタン
CG コンゴ	IL イスラエル	NE メキシコ	VN ヴィエトナム
CH スイス	IN インド	NL ニジエール	YU ユーゴースラビア
CI コートジボアール	IS アイスランド	NO オランダ	ZA 南アフリカ共和国
CM カメルーン	IT イタリア	NZ ノルウェー	ZW ジンバブエ
CN 中国	JP 日本	P LT ニュー・ジーランド	
CU キューバ	KE ケニア	PT ポーランド	
CY キプロス	KG キルギスタン	RO ボルトガル	
CZ チェコ	KR 北朝鮮	RU ルーマニア	
DE ドイツ	KR 韓国	SD ロシア	
DK デンマーク	KZ カザフスタン	SE スーダン	
EE エストニア	LC セントルシア	SE スウェーデン	

## 明細書

## 新規なピリミジン-5-カルボキサミド誘導体

## 技術分野

本発明は、医薬、特に Syk チロシンキナーゼ阻害作用を有するピリミジン-5-カルボキサミド誘導体に関する。

## 背景技術

気管支喘息、アレルギー性鼻炎、またはアトピー性皮膚炎のような I 型（即時型）アレルギー反応は、主に免疫グロブリン E (IgE) と肥満細胞あるいは好塩基球との相互作用によって媒介される事が知られている。肥満細胞及び好塩基球は IgE に対する高親和性の Fc 受容体 (Fc<sub>ε</sub>RI) を有する。まず IgE が Fc<sub>ε</sub>RI に結合し、次いで花粉やハウスダスト等の抗原が特異的な IgE に結合し受容体を架橋することでアレルギー反応が進行する。このような応答の結果として、急性の炎症反応を惹起するヒスタミン、ロイコトリエン等の炎症性メディエーターを含む細胞質分泌顆粒が放出され、また種々のアレルギーや炎症反応に関与するサイトカイン産生が亢進する。

この Fc<sub>ε</sub>RI 活性化に伴う細胞内シグナル伝達には、少なくとも 2 種類の蛋白質チロシンキナーゼ、Lyn (Eiseman, E. 及び Bolen, J. B., *Nature* 355 : 78-80 (1992))、及び Syk (Taniguchi, T. 等、*J. Biol. Chem.* 266 : 15790-15796 (1991)) が関与している事が知られている。これらのチロシンキナーゼは抗原による Fc<sub>ε</sub>RI の架橋後に活性化（チロシンリン酸化）される (Hutchcroft, J. E. 等、*Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 89 : 9107-9111 (1992))。さらに Fc<sub>ε</sub>RI の活性化によって惹起される脱顆粒やサイトカイン産生亢進には、Syk の SH2 ドメイン及びチロシンキナーゼ活性が必要であることが示されている (Rivera, V. M. 及び Brugge, J. S., *Mol. Cell. Biol.* 15 : 1582-1590 (1995))。

従って、IgE 刺激に依存する肥満細胞や好塩基球からのアレルギーや炎症反応に関与するメディエーター放出及びサイトカインの産生は、Syk のチロシンキナーゼ活性を阻害することにより制御できるものと期待されている。

Syk 欠損マウス由来マクロファージでは、IgG 抗体に対する受容体 Fc $\gamma$ R を刺激することにより惹起される細胞内タンパクのチロシンリン酸化（活性化）及び Fc $\gamma$ R を介する食食作用が著しく抑制されることが報告され（Crowley, M. T. 等、 J. Exp. Med. 186:1027-1039 (1997)）、Syk が Fc $\gamma$ R を介するマクロファージの食食作用にとって極めて重要な役割を果たすことが示されている。従って、Syk 阻害剤は抗体依存性細胞介性細胞障害反応（ADCC）により誘発される細胞あるいは組織障害を抑制できる可能性がある。

Syk のアンチセンスオリゴヌクレオチドは GM-CSF による好酸球のアポトーシス阻害を抑制することが報告され（Yousefi, S. 等、 J. Exp. Med. 183:1407-1414 (1996)）、Syk は GM-CSF 等によって惹起される好酸球の寿命延長シグナルに必須であることが示されている。好酸球の寿命延長は喘息のようなアレルギー性疾患において疾患の慢性化と密接な関連があるため、Syk 阻害剤は慢性の好酸球性炎症の治療薬にもなりうる。

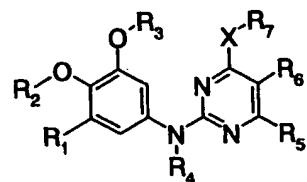
Syk は B 細胞抗原受容体を介する B 細胞の活性化にとって重要であり、抗原受容体刺激により惹起されるホスファチジルイノシトール代謝及び細胞内カルシウム濃度の上昇に深く関与している（Hutchcroft, J. E. 等、 J. Biol. Chem. 267:8613-8619 (1992) 及び Takata, M. 等、 EMBO J. 13:1341-1349 (1994)）。従って、Syk 阻害剤は B 細胞の機能を抑制できる可能性を有し、抗体が関与する疾患の治療薬として期待されている。

Syk は T 細胞抗原受容体に結合し受容体の架橋により速やかにチロシンリン酸化され、Lck 等の T 細胞活性化にとって必須のチロシンキナーゼ群が関与する細胞内シグナルに対して協同的に作用する（Couture, C. 等、 Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 91:5301-5305 (1994) 及び Couture, C. 等、 Mol. Cell. Biol. 14:5249-5258 (1994)）。従って、Syk 阻害剤は T 細胞抗原受容体を介する細胞性免疫の抑制剤となる可能性が示唆されている。

Syk 欠損マウス由来血小板では、コラーゲンにより誘発されるアラキドン酸やセロトニンの遊離及び血小板凝集が顕著に抑制される（Poole, A. 等、 EMBO J. 16:2333-2341 (1997)）ことより、Syk 阻害剤には抗凝固作用も期待されている。

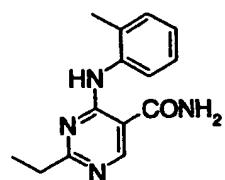
一方、WO97/19065 号公報には、下式で示される 2-アニリノピリミジン誘導

体が p56<sup>ck</sup>、p59<sup>lyn</sup>、ZAP-70 及びプロテインキナーゼ C を選択的に阻害することが開示されている。しかし Syk への作用については開示も示唆も無い。

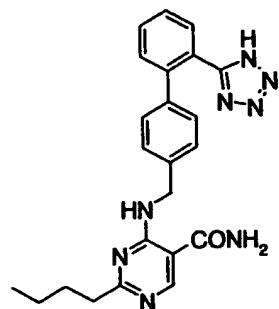


(式中、R<sub>6</sub> は、H、-NH<sub>2</sub>、置換アミノ、ニトロ、-COOH、エステル等を示す。  
その他の記号は当該公報を参照。)

4 位に置換アミノ基、5 位にカルボキサミド基を有するピリミジン化合物として、  
Indian J. Chem., Sect. B, 16B(10), 932-933 (1978) に下記化合物が



EP475206 及び US5104877 に下記化合物が開示されている。



しかし、これらの化合物の Syk への作用については開示も示唆もない。

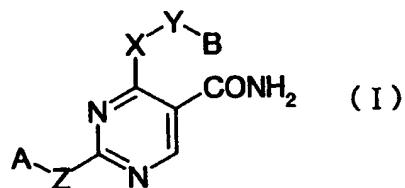
また、EP73328 号、US3901887 号、US3910910 号及び US3940394 号公報には、4 位にフェニルアミノ基を有するピリミジン化合物の抗脂血作用が開示されている。しかし、これらの化合物は 5 位にカルボキサミド基を有することは無く、また Syk への作用の開示も無い。

これまでに Syk チロシンキナーゼ阻害剤として、植物由来の天然物である Piceatannol が報告されている (Oliver, J. M. 等、J. Biol. Chem. 269 : 29697-29703 (1994))。しかし、その *in vitro* での Syk キナーゼ阻害活性は低く、更に優れた Syk チロシンキナーゼ阻害剤の創製が切望されている。

## 発明の開示

本発明者等は、Syk のチロシンキナーゼ活性を阻害する化合物につき、鋭意検討した結果、5 位にカルボキサミド基を有するピリミジン誘導体が良好な Syk チロシンキナーゼ阻害作用を有し、Syk の関与する疾患の予防、治療若しくは診断剤として有用であることを見出し、本発明を完成したものである。

即ち、本発明は、下記一般式 (I) で示されるピリミジン-5-カルボキサミド誘導体又はその塩に関する。



(式中の記号は以下の意味を有する。

X: O、S、NR<sup>1</sup>、CO、NR<sup>1</sup>CO、CONR<sup>1</sup>、C=N-OR<sup>1</sup> 又は結合部、

Y:OR<sup>1</sup> もしくは-NHR<sup>1</sup>で置換されていてもよい低級アルキレン基又は結合部、

Z: O、NR<sup>2</sup> 又は結合部、

A: H、置換基を有していてもよい低級アルキル、-CO-置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよいアリール、置換基を有していてもよいヘテロアリール、置換基を有していてもよいシクロアルキル又は置換基を有していてもよい含窒素飽和ヘテロ環基、

B:置換基を有していてもよいアリール又は置換基を有していてもよいヘテロアリール基、

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>: H、低級アルキル又は-CO-低級アルキル基。以下同様。)

また、本発明によれば、上記ピリミジン-5-カルボキサミド誘導体又はその塩を含有することを特徴とする医薬組成物、殊に Syk チロシンキナーゼ阻害剤が提供される。

一般式 (I) の化合物をさらに説明すると、次の通りである。

本明細書中、「低級」なる語は、炭素数 1 ~ 6 個の直鎖状又は分枝状の炭化水素鎖を意味する。「低級アルキル基」としては、好ましくは炭素数 1 ~ 4 の低級アルキル基であり、より好ましくは、メチル、エチル及びイソプロピル基である。「低

級アルキレン基」としては、好ましくはメチレン基である。

「アリール基」として、好ましくは炭素数6乃至14個の単環乃至3環式アリール基である。更に好ましくは、フェニル及びナフチル基である。また、フェニル基に5乃至8員のシクロアルキル環が縮環し、例えば芳香環より結合するインダニル又は5,6,7,8-テトラヒドロナフチル基を形成しても良い。「シクロアルキル基」は、好ましくは炭素数3乃至8個のシクロアルキル基であり、更に好ましくはシクロプロピル、シクロペンチル及びシクロヘキシル基である。また、シクロアルキル基にベンゼン環が縮環し、例えば1-もしくは2-インダニル又は1,2,3,4-テトラヒドロナフチル基を形成しても良い。

「含窒素飽和ヘテロ環基」としては、環原子として少なくとも1つのNを有し、更に1つのO又はSを有してもよい5乃至8員の飽和ヘテロ環基であり、好ましくは、ピロリジニル、ピペリジル、モルホリニル、ピペラジニル、ピラゾリジニル、イミダゾリジニル、ホモピペラジニル基である。「飽和ヘテロ環基」としては、O、S及びNから選択されるヘテロ原子を1乃至4個含有する5乃至8員の飽和ヘテロ環基であり、好ましくは、上記「含窒素飽和ヘテロ環基」に記載の基に加え、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル基である。

「ヘテロアリール基」としては、O、S及びNから選択されるヘテロ原子を1乃至4個含有する5乃至8員の単環ヘテロアリール基であり、好ましくは、ピリジル、ピリミジニル、イミダゾリル、チエニル、フリル及びチアゾリル基である。

「置換基を有してもよい低級アルキル」、「置換基を有してもよいアリール」、「置換基を有してもよいヘテロアリール」、「置換基を有してもよいシクロアルキル」及び「置換基を有してもよい含窒素飽和ヘテロ環基」における置換基としては、これらの環の置換基として用いることができる基であれば特に制限はないが、好ましくは以下に述べる置換基である。

「置換基を有してもよいシクロアルキル」及び「置換基を有してもよい含窒素飽和ヘテロ環基」における置換基としては好ましくは下記のa群より選択される基であり、これらの置換基を1~4個有しても良い。特に好ましくは、-NH<sub>2</sub>、-プロドラッグ化されたNH<sub>2</sub>及び-低級アルキレン-NH<sub>2</sub>である。

a群：-NH<sub>2</sub>、-プロドラッグ化されたNH<sub>2</sub>、-低級アルキレン-NH<sub>2</sub>、-低級

アルキレンープロドラッグ化された  $\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}-$ 低級アルキル、 $-\text{N}(\text{低級アルキル})_2$ 、 $-\text{NH}-$ 低級アルキレンーアリール、 $-\text{NH}-$ アリール、 $-\text{NH}-$ シクロアルキル、 $-\text{NH}-$ ヘテロアリール、 $-\text{NHCO}-$ 低級アルキル、 $-\text{NHSO}_2-$ 低級アルキル、 $-\text{NHC}(\text{NH})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHCONH}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{O}-$ 低級アルキル、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CONHOH}$ 、 $-\text{CO}_2-$ 低級アルキル、 $-\text{CONH}-$ 低級アルキル及び $-\text{CON}(\text{低級アルキル})_2$ 。

「置換基を有していてもよいアリール」及び「置換基を有していてもよいヘテロアリール」における置換基としては好ましくは上記 a 群及び下記 b 群より選択される基であり、これらの置換基を 1~4 個有していても良い。特に好ましくは、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{低級アルキレン}-\text{NH}_2$ 、 $-\text{低級アルキル}$ 、 $-\text{ハロゲン原子 (F, Cl, Br, I)}$ 、 $-\text{CF}_3$  及び $-\text{O}-$ 低級アルキル基である。

b 群： $-\text{低級アルキル}$ 、 $-\text{ハロゲン原子 (F, Cl, Br, I)}$ 、 $-\text{ハロゲン原子で置換された低級アルキル} (-\text{CH}_2\text{F}, -\text{CHF}_2, -\text{CF}_3 \text{ 等})$ 、 $-\text{O}-$ 低級アルキレンーアリール、 $-\text{O}-$ アリール、 $-\text{O}-$ 低級アルキレンーアリールー $-\text{O}-$ 低級アルキル、 $-\text{S}-$ 低級アルキレンーアリール、 $-\text{S}-$ 低級アルキレンーアリールー $-\text{O}-$ 低級アルキル、 $-\text{NO}_2$  及び $-\text{CN}$ 。

「置換基を有していてもよい低級アルキル基」における置換基としては好ましくは上記 a 群及び下記 c 群より選択される基であり、これらの置換基を 1~4 個有していても良い。特に好ましくは $-\text{NH}_2$  及び $-\text{プロドラッグ化された NH}_2$  である。

c 群： $-\text{ハロゲン原子 (F, Cl, Br, I)}$ 、 $-\text{O}-$ 低級アルキレンーアリール、 $-\text{O}-$ アリール、 $-\text{O}-$ 低級アルキレンーアリールー $-\text{O}-$ 低級アルキル、 $-\text{S}-$ 低級アルキレンーアリール、 $-\text{S}-$ 低級アルキレンーアリールー $-\text{O}-$ 低級アルキル、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-a$  群より選択される基で置換されていてもよいアリール、 $-\text{シクロアルキル}$ 、 $-\text{ヘテロアリール}$ 、 $-\text{飽和ヘテロ環}$ 、 $-\text{ビニル}$ 、 $-(1\text{-プロペニル})$  及び $-\text{エチニル}$ 。

また、「プロドラッグ化された  $\text{NH}_2$ 」とは、生理学的条件下において $-\text{NH}_2$  となる当業者に公知の基を意味する。好ましくは(Z)-3-[2-(アセトキシ)フェニル]-2-プロペノイルアミノー、(アセトキシ)メトキシカルボニルアミノー、4-アジドベンジルオキシカルボニルアミノー、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソル-4-エン-4-イル)メト

キシカルボニルアミノー及び[(2-ヒドロキシフェニル)(フェニル)メチリデン]アミノーであり、他のこの種の当業者に知られた基を包含する。

また、「結合部」はその基が存在せず両脇の基が直接結合していることを意味する。

本発明化合物の内、最も好ましい化合物としては以下の化合物が挙げられる：

2-(2-アミノエチルアミノ)-4-(3-メチルアニリノ)ピリミジン-5-カルボキサミド、2-(2-アミノエチルアミノ)-4-(3-トリフルオロメチルアニリノ)ピリミジン-5-カルボキサミド、2-(4-アミノブチルアミノ)-4-(3-トリフルオロメチルアニリノ)ピリミジン-5-カルボキサミド、2-(2-アミノエチルアミノ)-4-(3-プロモアニリノ)ピリミジン-5-カルボキサミド、2-(2-アミノエチルアミノ)-4-(3-ニトロアニリノ)ピリミジン-5-カルボキサミド、2-(2-アミノエチルアミノ)-4-(3,5-ジメチルアニリノ)ピリミジン-5-カルボキサミド、2-(2-アミノエチルアミノ)-4-(2-ナフチルアミノ)ピリミジン-5-カルボキサミド、2-(cis-2-アミノシクロヘキシルアミノ)-4-(3-メチルアニリノ)ピリミジン-5-カルボキサミド、2-(cis-2-アミノシクロヘキシルアミノ)-4-(3-プロモアニリノ)ピリミジン-5-カルボキサミド、2-(cis-2-アミノシクロヘキシルアミノ)-4-(3,5-ジクロロアニリノ)ピリミジン-5-カルボキサミド、2-(cis-2-アミノシクロヘキシルアミノ)-4-(3,4,5-トリメトキシアニリノ)ピリミジン-5-カルボキサミド。

本発明化合物は置換基の種類によっては、幾何異性体や互変異性体が存在する場合があるが、本発明にはこれらの異性体の分離したもの、あるいは混合物を包含する。更に本発明化合物は、不斉炭素原子を有する場合があり、不斉炭素原子に基づく異性体が存在しうる。本発明はこれら光学異性体の混合物や単離されたものを包含する。

また、本発明化合物は、酸付加塩又は置換基の種類によっては塩基との塩を形成する場合もある。かかる塩としては、製薬学的に許容される塩であり、具体的には、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の無機酸、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、マイレン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、アスパラギン酸、グルタミン酸等の有機酸との酸付加塩、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム、アルミニウム等の無機塩基、メチルアミン、エチルアミン、エタノール

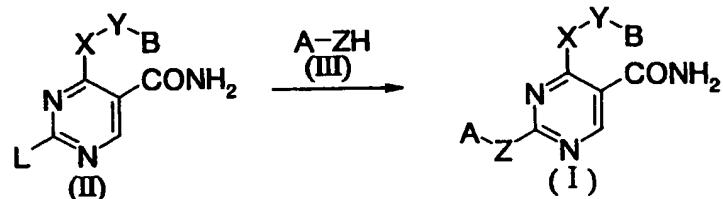
ルアミン、リジン、オルニチン等の有機塩基との塩やアンモニウム塩等が挙げられる。さらに、本発明は、本発明化合物（I）及びその塩の各種の水和物や溶媒和物及び結晶多形の物質をも包含する。

（製造法）

本発明化合物及びその製薬学的に許容される塩は、その基本骨格あるいは置換基の種類に基づく特徴を利用し、種々の公知の合成法を適用して製造することができる。その際、官能基の種類によっては、当該官能基を原料ないし中間体の段階で適当な保護基、すなわち容易に当該官能基に転化可能な基に置き換えておくことが製造技術上効果的な場合がある。しかるのち、必要に応じて保護基を除去し、所望の化合物を得ることができる。このような官能基としては例えばアミノ基、水酸基、カルボキシル基等を挙げることができ、それらの保護基としては例えばグリーン（Greene）及びウツ（Wuts）著、「Protective Groups in Organic Synthesis (第2版)」に記載の保護基を挙げることができ、これらを反応条件に応じて適宜用いればよい。

以下本発明化合物の代表的な製造法を説明する。

製法A



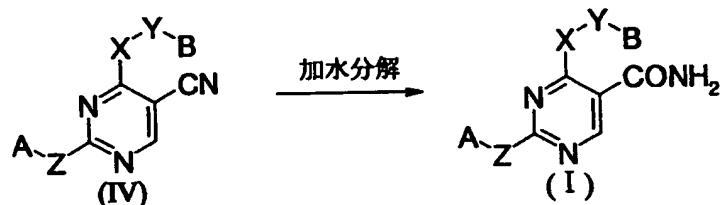
（式中、Lは脱離基を示す。以下同様。）

本製法は化合物（II）と化合物（III）を反応させ一般式（I）で示される本発明化合物を得る方法である。ここで、Lの脱離基としては、例えばハロゲン原子、メチルスルファニル、1*H*-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ、メタンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基等が挙げられる。

反応は無溶媒中若しくはベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン（THF）、ジオキサン等のエーテル類、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、N,N-ジメチルホルムアミド（DMF）、ジメチルアセトアミド（DMA）、N-メチルピロリド

ン、酢酸エチル、アセトニトリル等反応に不活性な溶媒中、化合物(II)と化合物(III)を等モル乃至一方を過剰量用い、室温乃至加熱還流下に行うことができる。反応温度は化合物に応じて適宜設定できる。化合物によっては、有機塩基(好ましくは、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジン、4-(N,N-ジメチルアミノ)ピリジン)又は金属塩塩基(好ましくは、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム)の存在下に行うのが有利な場合がある。

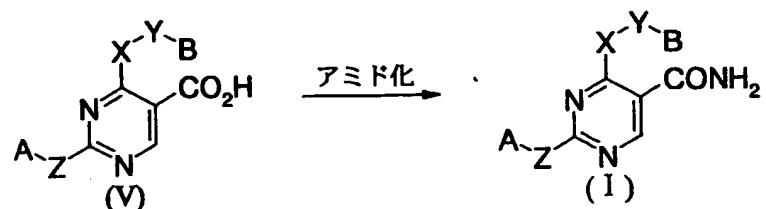
#### 製法B



(式中の記号は前記同様。)

本製法はニトリル化合物(IV)のニトリル基を種々の条件下においてカルボキサミド基へと変換し、本発明化合物(I)を得る方法である。反応は無溶媒若しくは芳香族炭化水素類、エーテル類、ハロゲン化炭化水素類、メタノール、エタノール等のアルコール類、DMF、ピリジン、水、ジメチルスルホキシド(DMSO)等反応に不活性な溶媒中、硫酸、塩酸、臭化水素酸等の鉛酸、ギ酸、酢酸等の有機酸又は水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウムあるいはアンモニア等の塩基存在下、室温乃至加熱還流下に行うことが出来る。さらに過酸化水素等の存在下に反応させるのが、反応を円滑に進行させる上で有利な場合がある。反応温度は化合物により適宜設定できる。

#### 製法C



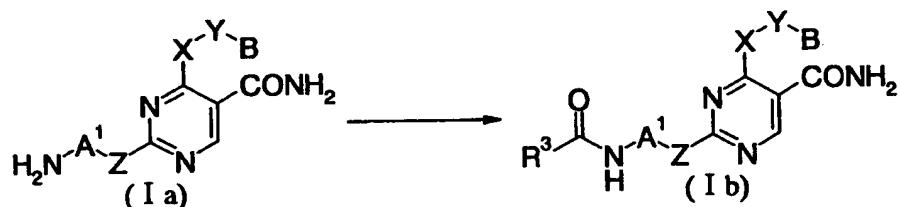
(式中の記号は前記同様。)

本製法は化合物(V)のカルボキシル基を種々の条件下においてカルボキサミド基へと変換し、本発明化合物(I)を得る方法である。

反応は、無溶媒中若しくは芳香族炭化水素類、エーテル類、ハロゲン化炭化水素類、DMF、DMA、N-メチルピロリドン、ピリジン、DMSO、酢酸エチル、アセトニトリル等反応に不活性な溶媒中、カルボン酸化合物（V）を縮合剤（例えば、ジシクロヘキシルカルボジイミド（DCC）、ジイソプロピルカルボジイミド（DIPC）、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド（WSC）、1,1'-カルボニルビス-1H-イミダゾール（CDI）等）、場合によってはN-ヒドロキシスクシンイミド（HONSu）、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール（HOBr）等の添加剤存在下、アンモニアで処理することにより製造することができる。反応は冷却乃至加熱還流下に行うこい、化合物に応じて適宜設定できる。

尚、本製法で、本発明化合物（I）が水酸基、アミノ基等を有する場合には、カルボン酸化合物（V）のこれらの官能基を予め保護基で保護しておき、製法Cの反応を実施後、保護基を除去する。保護基としては前述の「Protective Groups in Organic Synthesis（第2版）」に記載の保護基を適宜選択すればよい。

#### 製法D

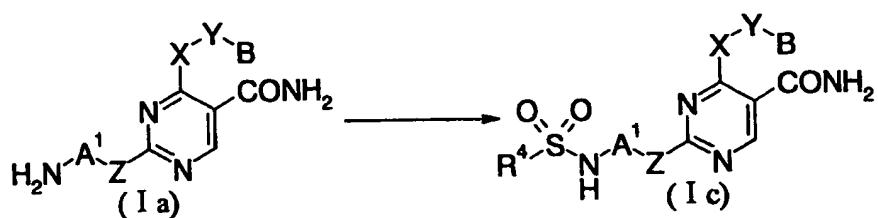


（式中、R<sup>3</sup>は低級アルキル又はR<sup>3</sup>-CONH-としてアミノ基のプロドラッグを意味し、A<sup>1</sup>はNH<sub>2</sub>又はR<sup>3</sup>-CONH-もしくは後述のNH<sub>2</sub>より誘導される基と一体となってAを示す。その他の記号は前記同様。）

本製法はA上にアミノ基を有する化合物（I a）のアミノ基をカルボン酸化合物と反応し、本発明化合物（I b）を得る方法である。

反応は、ハロゲン化炭化水素類、エーテル類、DMF等の不活性溶媒中、冷却下乃至加熱下、好ましくは、-20°C～60°Cで、酸ハライド法、混合あるいは対称酸無水物法、活性エステル法、縮合剤（DCC、WSC、CDI等）法等により縮合する。有機塩基の存在下に反応させるのが、反応を円滑に進行させる上で有利な場合がある。

#### 製法E

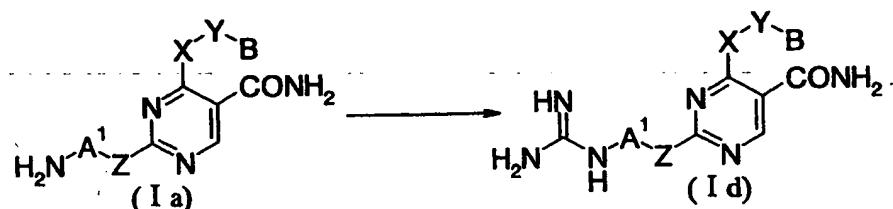


(式中、 $\text{R}^4$ は低級アルキルを示し、その他の記号は前記同様。)

本製法は  $\text{A}$  上にアミノ基を有する化合物 (I a) のアミノ基をスルホニル化し、化合物 (I c) を得る方法である。

反応は、塩化スルホニル化合物と化合物 (I a) を、ハロゲン化炭素類、エーテル類、DMF 等の不活性溶媒中、冷却下乃至加熱下、好ましくは、 $-20^\circ\text{C} \sim 60^\circ\text{C}$  で縮合する。有機塩基の存在下に反応させるのが、反応を円滑に進行させる上で有利な場合がある。

#### 製法F

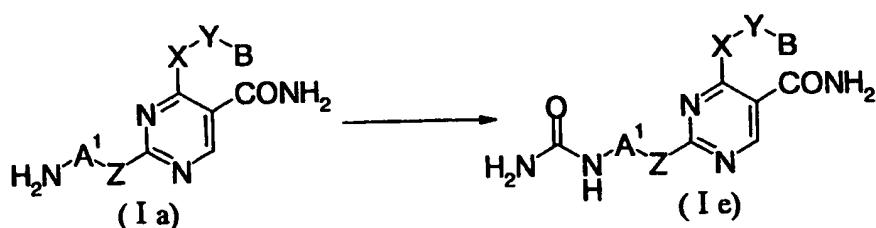


(式中の記号は前記同様。)

本製法は  $\text{A}$  上にアミノ基を有する化合物 (I a) よりグアニジノ基を有する本発明化合物 (I d) を製造する方法である。

反応は、アミン化合物と 3,5-ジメチルピラゾール-1-カルボキサミジン 硝酸塩、シアナミド、イソチオウレア誘導体、イソウレア誘導体等のグアニジノ化剤を、無溶媒中若しくは芳香族炭化水素類、エーテル類、ハロゲン化炭化水素類、アルコール類、水、DMF、DMA、N-メチルピロリドン、ピリジン、DMSO、酢酸エチル、アセトニトリル等反応に不活性な溶媒中行う。有機塩基や金属塩基の存在下に反応させるのが、反応を円滑に進行させる上で有利な場合がある。これらの溶媒は単独で、又は 2 種以上混合して用いられる。反応は冷却下から加熱還流下行うことができる。反応温度は化合物により適宜設定できる。

#### 製法G

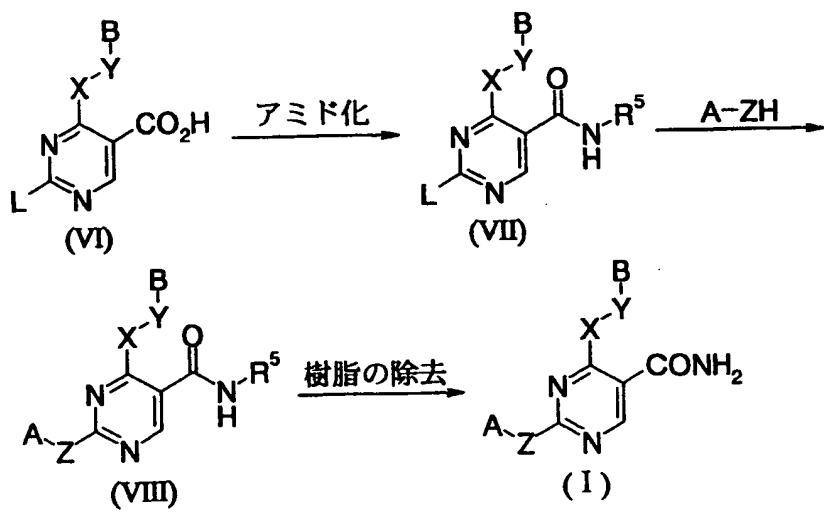


(式中の記号は前記同様。)

本製法は A 上にアミノ基を有する化合物 (I a) よりウレア基を有する化合物 (I e) を製造する方法である。

反応は、アミン化合物とシアノ酸ナトリウム、シアノ酸カリウム等のシアノ酸誘導体、イソシアナート誘導体、尿素、シアノゲンプロミド等のウレア化剤を、無溶媒中若しくは芳香族炭化水素類、エーテル類、ハロゲン化炭化水素類、アルコール類、水、DMF、DMA、N-メチルピロリドン、ピリジン、DMSO、酢酸エチル、アセトニトリル等反応に不活性な溶媒中行う。酢酸、塩酸等の酸や水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の塩基の存在下に反応させるのが、反応を円滑に進行させる上で有利な場合がある。これらの溶媒は単独で、又は 2 種以上混合して用いられる。反応は冷却下から加熱還流下に行うことができる。反応温度は化合物により適宜設定できる。

#### 製法 H



(式中、R<sup>5</sup> は固相合成用樹脂を示し、その他の記号は前記同様。)

本製法は固相合成法により製造する方法であり、以下の 3 工程よりなる。

(1) アミド化による樹脂への固定

カルボン酸化合物 (VI) とアミノ末端を有する固相合成用樹脂（例えば、アミノ（メチル）樹脂、Rink アミド樹脂等）を製法Cと同様にして縮合し、化合物 (VII)を得ることができる。

### （2）置換基の導入

製法Aと同様にして化合物 (VIII) を製造できる。

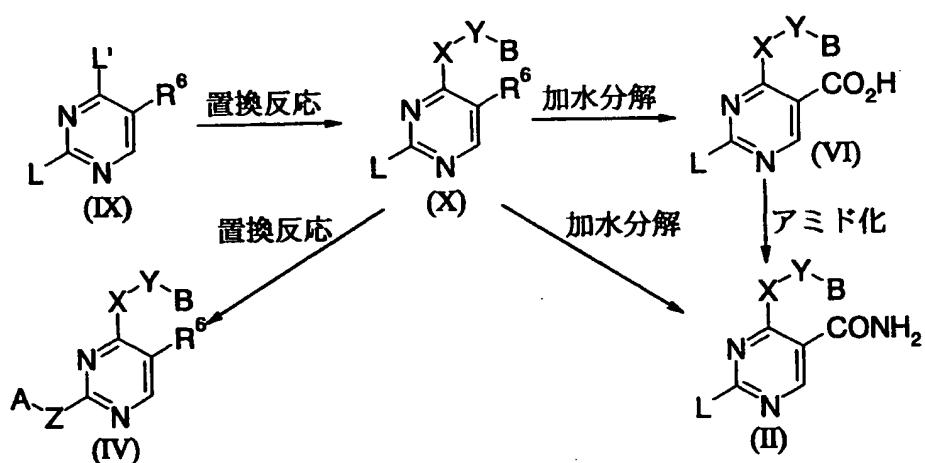
### （3）樹脂の除去

化合物 (VIII) より樹脂を脱離させることにより本発明化合物 (I) を製造する。反応は、無溶媒若しくは芳香族炭化水素類、エーテル類、ハロゲン化炭化水素類、アルコール類、DMF、DMA、N-メチルピロリドン、ピリジン、DMSO、酢酸エチル、アセトニトリル等の反応に不活性な溶媒中、鉛酸又は有機酸で処理することにより行う。ジフルオロエタノール、トリエチルシラン、トリイソプロピルシラン、（チオ）アニソール等の添加剤の存在下に行うのが有利な場合がある。

### 原料化合物の製法

本発明化合物の原料化合物は、例えば下記合成経路図に示される公知の反応を用いて常法により製造できる。

### 製法1

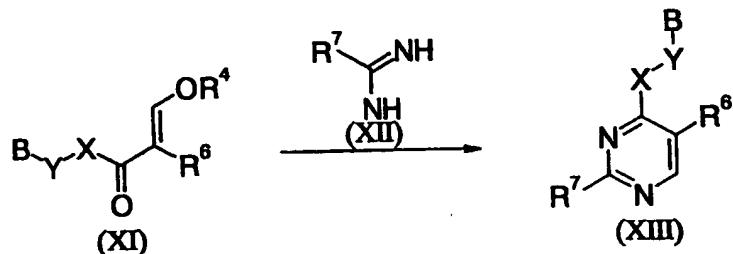


(式中、R<sup>6</sup>はエステルあるいはニトリル基を、L'は脱離基を示す。以下前記同様。)

置換反応は前記製法Aと同様に行うことができる。X が NR<sup>2</sup> の場合はアセトニトリル等の溶媒中有機塩基の存在下で、X が O 又は S の場合は、DMF 等の溶媒中金属塩基の存在下に行うのが好ましい。加水分解は、R<sup>6</sup> がニトリル基の場合、前記製法Bと同様に行いアミド体 (II) を、R<sup>6</sup> がエステル基の場合、常法により酸または

アルカリで処理してカルボン酸体 (VI) をそれぞれ得ることができる。アミド化は前記製法 C と同様に行うことができる。アミド化の際、条件によっては L の脱離基が他の基 (ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ、イミダゾリル、アミノ基等) に置換してもよい。

## 製法 2



(式中、R<sup>7</sup>は低級アルキル又はメチルスルファニル基を示し、その他の記号は前記同様。)

本製法はアルコキシメチレン体 (XI) とアミジン又はイソチオウレア体 (XII) を中性あるいは塩基性条件下反応させることによりピリミジン環を形成する方法である。溶媒としては水、メタノール、エタノール、1,4-ジオキサン、ピリジン等が使用できる。これらの溶媒は単独で、あるいは2種以上混合して用いられる。用いる塩基としては、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、ナトリウムエトキシド等が挙げられる。反応は通常室温から加熱還流下に行うことができる。反応温度は化合物により適宜選択される。

上記各製法により得られた反応生成物は、遊離化合物、その塩あるいは水和物など各種の溶媒和物として単離され、精製される。塩は通常の造塩処理に付すことにより製造できる。

単離、精製は、抽出、濃縮、留去、結晶化、濾過、再結晶、各種クロマトグラフィー等通常の化学操作を適用して行われる。

各種異性体は異性体間の物理化学的な差を利用して常法により単離できる。例えば、光学異性体は一般的な光学分割法、例えば分別結晶化又はクロマトグラフィー等により分離できる。また、光学異性体は、適当な光学活性な原料化合物より製造することもできる。

## 産業上の利用可能性

本発明化合物は医薬製剤の活性成分として有用である。特にSykチロシンキナーゼ活性阻害作用を有するため、Sykの関与する、アレルギー若しくは炎症反応が主たる病因となる疾患、例えば、喘息、鼻炎、アトピー性皮膚炎、接触性皮膚炎、蕁麻疹、食物アレルギー、結膜炎、春季効等のアレルギー疾患、慢性関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、乾せん等の自己免疫疾患、潰瘍性大腸炎等の潰瘍性疾患、線維化疾患、変形性関節症、癌等；免疫反応が関与する疾患、例えば臓器移植時の拒絶反応および移植片対宿主病等；ADCCが関与する疾患、例えば自己免疫性溶血性貧血、重症筋無力症等；及び血小板凝集が関与する血栓等の予防・治療薬として有用である。

本発明化合物の作用は以下の薬理試験によって確認された。

### 1. Syk チロシンキナーゼ阻害試験

#### 1) Syk 蛋白質作製：

ヒト Syk 遺伝子は、Jurkat 細胞より調製した total RNA から、3'-末端に 8 アミノ酸残基から成る FLAG タグの遺伝子を結合させた形で、RT-PCR 法を用いてクローニングした。増幅させた cDNA をバキュロウィルス発現システム (GIBCO BRL 社) に含まれるベクター、pFASTBAC HT に組み込んだ。pFASTBAC HT は Syk の 5'-末端にヒスチジン 6 残基から成る His タグを融合できる設計になっている。このプラスミド DNA をバキュロウィルス発現システムに含まれるコンピテントセル、DH10BAC に形質導入し、組み換えウィルスの DNA を作製した。さらに組み換えウィルスの DNA を Sf-9 細胞 (ATCC 社) にトランスフェクションすることにより組み換えウィルス (培養上清) を得た。

この組み換えウィルスを感染させた Sf-9 細胞を回収し 1 % Triton X-100 を含む溶菌バッファーで細胞を溶解した。可溶性画分を遠心分離した後、上清を TALON レジン (CLONTECH 社) と混合し、レジンに Syk の His タグ融合蛋白質を吸着させた。レジンを数回洗浄した後、イミダゾールを含むバッファーで Syk の His タグ融合蛋白質を溶出した。

#### 2) Band 3 ペプチド作製：

ヒト赤血球 Band 3 (Harrison, M. L. 等、J. Biol. Chem. 269 : 955-959 (1994)) の

Tyr-8を含む18アミノ酸残基のペプチド (MEELQDDYEDMMEENLEQ) をペプチド合成機を用いて合成した。Pierce社のビオチン化キットを用いて、レジンに結合した状態でペプチドのN-末端をビオチン化し、HPLCを用いて精製した。

### 3) SPA 系を用いた Syk チロシンキナーゼ活性の測定：

SPA (Scintillation Proximity Assay) とは、Amersham社により開発された、シンチレーターを封入したプラスチックビーズの表面に放射活性を有する分子が近接(結合)した場合にシンチレーションが起こる事を利用したシステムである。このビーズには予めストレプトアビシンがコーティングしており、基質ペプチドのビオチン部分がこれに結合するものである。

反応液(組成：0.2  $\mu$ g Syk、50 mM Tris-HCl (pH 8)、10 mM MgCl<sub>2</sub>、50 mM NaCl、1 mM DTT、0.4  $\mu$ M Band 3ペプチド及び0.1  $\mu$ Ci [ $\gamma$ -<sup>33</sup>P]ATP (10 mCi/ml, Amersham社) 50  $\mu$ lに、被験化合物のDMSO溶液を、1ウェル当たり2  $\mu$ l(最終DMSO濃度は4%)添加した。これをOptiPlate<sup>TM</sup> (PACKARD社) に調製し、室温(20~25°C)で1時間静置しチロシンリン酸化を行った。

0.25 mg SPA ビーズ、50  $\mu$ M ATP、5 mM EDTA 及び 1% Triton X-100 を含む PBS(反応停止液)を1ウェル当たり 150  $\mu$ l 添加して反応を停止させた。

プレートをシールして攪拌し、室温で15分間静置した後、プレートを1,500回転で3分間遠心し、SPAビーズを沈降させた。TOP COUNT (PACKARD社) を用いて各ウェルの放射活性を測定し、Sykによるチロシンリン酸化活性を算出した。

### 4) 結果：

次に示す本発明化合物はSykチロシンキナーゼに対し、IC<sub>50</sub>値0.1  $\mu$ M以下の阻害活性を示した。

2-(2-アミノエチルアミノ)-4-(3-メチルアニリノ)ピリミジン-5-カルボキサミド、2-(2-アミノエチルアミノ)-4-(3-トリフルオロメチルアニリノ)ピリミジン-5-カルボキサミド、2-(4-アミノブチルアミノ)-4-(3-トリフルオロメチルアニリノ)ピリミジン-5-カルボキサミド、2-(2-アミノエチルアミノ)-4-(3-プロモアニリノ)ピリミジン-5-カルボキサミド、2-(2-アミノエチルアミノ)-4-(3-ニトロアニリノ)ピリミジン-5-カルボキサミド、2-(2-アミノエチルアミノ)-4-(3,5-ジメチルアニリノ)ピリミジン-5-カルボキサミド、2-(2-アミノエチルアミノ)-4-(2-ナフチルアミノ)ピリミジン-5-カルボキサミド

ド、2-(*cis*-2-アミノシクロヘキシルアミノ)-4-(3-メチルアニリノ)ピリミジン-5-カルボキサミド、2-(*cis*-2-アミノシクロヘキシルアミノ)-4-(3-プロモアニリノ)ピリミジン-5-カルボキサミド、2-(*cis*-2-アミノシクロヘキシルアミノ)-4-(3,5-ジクロロアニリノ)ピリミジン-5-カルボキサミド、2-(*cis*-2-アミノシクロヘキシルアミノ)-4-(3,4,5-トリメトキシアニリノ)ピリミジン-5-カルボキサミド。

## 2. 5-HT遊離試験

Collado-Escobar (Collado-Escobar, D. 等、J. Immunol. 144 : 3449-3457 (1990)) らにより報告された方法に従った。

本発明化合物は5-HTの遊離を良好に抑制した。

## 3. マウス受身皮膚反応(PCA)試験

5週齢雄性 ICR (CD-1) マウスをエーテルによる軽麻酔下、右耳介皮下に抗ジニトロフェニル-IgE(DNP-IgE)(DNP-IgE 產生ハイブリドーマを腹腔内投与した Balb/c マウスの腹水粗精製品を 1,000 倍希釈したもの) を 10  $\mu$ l 皮下投与することにより感作した。感作の 24 時間後に 50  $\mu$ g の DNP 化牛血清アルブミンを含む 0.5% エバンスブルー溶液、200  $\mu$ l を静脈内投与し、さらにその 30 分後にマウスを放血致死させ両耳を採取した。被験化合物およびコントロールとしてベヒクルのみを抗原チャレンジの 30 分前に皮下投与した。組織中の色素はホルムアミドにより抽出し、620 nm で比色定量した。PCA 反応により組織に漏出した色素量は右耳の色素含量より左耳の色素含量を除した値を用いた。

被験化合物による PCA 抑制率は次式により計算した。なお、式中、CA : ベヒクルのみ投与時感作した右耳に漏出した色素量、CB : ベヒクルのみ投与時非感作の左耳に漏出した色素量、XA : 被験化合物投与時感作した右耳に漏出した色素量、及び XB : 被験化合物投与時非感作の左耳に漏出した色素量を示す。

$$\text{抑制率 (\%)} = \{ (CA - CB) - (XA - XB) \} \times 100 / (CA - CB)$$

本発明化合物はPCA反応を良好に抑制した。

一般式 (I) で示された化合物又はその塩の 1 種又は 2 種以上を有効成分として含有する医薬組成物は、当分野において通常用いられている薬剤用担体、賦形剤等を用いて通常使用されている方法によって調製することができる。投与は錠剤、丸剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、液剤等による経口投与、又は、静注、筋注等の注

射剤、坐剤、点眼剤、眼軟膏、経皮用液剤、軟膏剤、経皮用貼付剤、経粘膜液剤、経粘膜貼付剤、吸入剤等による非経口投与のいずれの形態であってもよい。

本発明による経口投与のための固体組成物としては、錠剤、散剤、顆粒剤等が用いられる。このような固体組成物においては、ひとつ又はそれ以上の活性物質が、少なくともひとつの不活性な希釈剤、例えば乳糖、マンニトール、ブドウ糖、ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶セルロース、デンプン、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム等と混合される。組成物は、常法に従って、不活性な希釈剤以外の添加剤、例えばステアリン酸マグネシウムのような潤滑剤や繊維素グリコール酸カルシウムのような崩壊剤、ラクトースのような安定化剤、グルタミン酸又はアスパラギン酸のような溶解補助剤を含有していてもよい。錠剤又は丸剤は必要によりショ糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートなどの糖衣又は胃溶性若しくは腸溶性物質のフィルムで被膜してもよい。

経口投与のための液体組成物は、薬剤的に許容される乳濁剤、溶液剤、懸濁剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含み、一般的に用いられる不活性な希釈剤、例えば精製水、エタノールを含む。この組成物は不活性な希釈剤以外に可溶化剤、湿潤剤、懸濁剤のような補助剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、防腐剤を含有していてもよい。

非経口投与のための注射剤としては、無菌の水性又は非水性の溶液剤、懸濁剤、乳濁剤を含有する。水性の溶液剤、懸濁剤としては、例えば注射用蒸留水及び生理食塩液が含まれる。非水溶性の溶液剤、懸濁剤としては、例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油のような植物油、エタノールのようなアルコール類、ポリソルベート80（商品名）等がある。このような組成物は、さらに等張化剤、防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤（例えば、ラクトース）、溶解補助剤（例えば、グルタミン酸、アスパラギン酸）のような補助剤を含んでもよい。これらは例えばバクテリア保留フィルターを通す濾過、殺菌剤の配合又は照射によって無菌化される。これらはまた無菌の固体組成物を製造し、使用前に無菌水又は無菌の注射用溶媒に溶解、懸濁して使用することもできる。

経鼻剤等の経粘膜剤としては固体、液体、半固体状のものであり、自体公知の方法に従って製造することができる。例えば公知のpH調整剤、防腐剤、増粘剤や賦形

剤が適宜添加され、固体、液体若しくは半固体状に成形される。経鼻剤は通常のスプレー器具、点鼻容器、チューブ、鼻腔内挿入具等を用いて投与される。

通常経口投与の場合、1日の投与量は、体重当たり約0.001から100 mg/kg、好ましくは0.1～10 mg/kgが適当であり、これを1回であるいは2乃至4回に分けて投与する。静脈投与される場合は、1日の投与量は、体重当たり約0.0001から10 mg/kgが適当で、1日1回乃至複数回に分けて投与する。また、経粘膜剤としては、体重当たり約0.001から10 mg/kgを1日1回乃至複数回に分けて投与する。投与量は症状、年令、性別等を考慮して個々の場合に応じて適宜決定される。

#### 発明を実施するための最良の形態

以下、実施例に基づき本発明を更に詳細に説明する。本発明化合物は下記実施例に記載の化合物に限定されるものではない。なお、実施例において使用される原料化合物の製造法を参考例として説明する。

#### 参考例1

エチル 2,4-ジクロロピリミジン-5-カルボキシラート及びp-トルイジンをアセトニトリル中、ジイソプロピルエチルアミン存在下、室温で反応させて、エチル 2-クロロ-4-(4-メチルアニリノ)ピリミジン-5-カルボキシラートを得た（淡黄色粉末）。

#### 参考例2

4-(3,5-ジクロロアニリノ)-2-メチルスルファニルピリミジン-5-カルボニトリル及び cis-1,2-シクロヘンキサンジアミンをトルエン中、加熱還流下反応させて、2-(cis-2-アミノヘキシルアミノ)-4-(3,5-ジクロロアニリノ)ピリミジン-5-カルボニトリルを得た（無色固体）。

#### 参考例3

エチル 3-エトキシ-2-[(3-メトキシフェニル)アセチル]アクリラート及びメチルイソチオウレア 硫酸塩を、ナトリウムを溶解したエタノール中、加熱還流下反応させて、エチル 2-メチルスルファニル-4-(3-メトキシベンジル)ピリミジン-5-カルボキシラートを得た（黄色油状物）。

#### 参考例4

N-(2-ヒドロキシエチル)タルイミドを DMF 中、水素化リチウムで処理後、エチ

ル 2-クロロ-4-(3-メチルアニリノ)ピリミジン-5-カルボキシラートと 80°Cで反応して、エチル 2-[2-(1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロイソインドール-2-イル)エチル]アミノ-4-(3-メチルアニリノ)ピリミジン-5-カルボキシラートを得た（緑色結晶）。

#### 参考例 5

エチル 2-クロロ-4-(4-メチルアニリノ)-ピリミジン-5-カルボキシラートを THF 中、1M 水酸化ナトリウム水溶液で室温下処理し、2-クロロ-4-(4-メチルアニリノ)ピリミジン-5-カルボン酸を得た（淡黄色粉末）。

#### 参考例 6

2-クロロ-4-(4-メチルアニリノ)ピリミジン-5-カルボン酸をジクロロエタン中、HOBr 及び WSC-HCl で処理後、冰冷下、0.5M アンモニア-1,4-ジオキサン溶液を加え反応させ、2-(ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)-4-(4-メチルアニリノ)ピリミジン-5-カルボキサミドを得た（淡黄色粉末）。

#### 参考例 7

2-(ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)-4-(4-メチルアニリノ)ピリミジン-5-カルボキサミド及び4アミノベンジルカルバミン酸 tert-ブチルエステルをトルエン中、加熱還流下反応させ、{4-[5-カルバモイル-4-(3-メチルアニリノ)ピリミジン-2-イルアミノ]ベンジル}カルバミン酸 tert-ブチルエステルを得た（黄色固体）。

#### 参考例 8

2-クロロ-4-(3-メチルアニリノ)ピリミジン-5-カルボン酸に（ピペラジン処理により Fmoc 保護基を除去し）アミノ体とした Rink Amide AM 樹脂を加え、ジクロロメタンと DMF の混合溶媒を加えた。さらに DIPC を加え、室温で 5 時間攪拌した。樹脂を濾取し、ジクロロメタン、DMF、THF、メタノールで順次洗浄した。もう一度、同じ一連の洗浄を繰り返し、最後にジエチルエーテルで洗浄した。減圧下、樹脂を乾燥し、アミド部の窒素原子を介し樹脂に付着した 2-クロロ-4-(3-メチルアニリノ)ピリミジン-5-カルボキサミド（樹脂）を得た。

以下、市販の化合物あるいは文献等で公知の化合物を用い、上記の参考例 1 の方法と同様にして、表 1 に示す参考例 9～29 の化合物を、参考例 5 の方法と同様にして、表 2 に示す参考例 30～51 の化合物を、参考例 6 の方法と同様にして、表 3 に示す参考例 52～70 の化合物を、参考例 7 の方法と同様にして、表 3 に示す

参考例 7 1 の化合物をそれぞれ製造した。参考例 1 ~ 7 1 の化合物の構造及び物理化学的データを表 1 ~ 3 に示す。

#### 実施例 1

2-(ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)-4-(4-メチルアニリノ)ピリミジン-5-カルボキサミド 1.0 g とアセトニトリル 30 ml の混合物に、エチレンジアミン 3.0 ml を加え室温で 1 時間 40 分攪拌した。反応混合物に水を加え、クロロホルム-イソプロパノール混合溶液で抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮して得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒；クロロホルム:メタノール:アンモニア水)により精製した。得られた無色固体を酢酸エチル-エタノール混合溶媒から再結晶することにより 2-(2-アミノエチルアニリノ)-4-(4-メチルアニリノ)ピリミジン-5-カルボキサミド 471 mg を得た (無色結晶)。

#### 実施例 2

2-(cis-2-アミノヘキシルアニリノ)-4-(3,5-ジクロロアニリノ)ピリミジン-5-カルボニトリル 350 mg とジメチルスルホキシド 5 ml の混合物に炭酸カリウム 128 mg と 31% 過酸化水素水 350  $\mu$ l を加え室温下 2 時間攪拌した。反応混合液に蒸留水を加え生じた沈殿物を濾取した。濾液を酢酸エチルに溶解し、1M 塩酸水を加え生じた沈殿物を濾取した。濾液をアセトニトリル-水の混合溶媒から再結晶して、2-(cis-2-アミノヘキシルアニリノ)-4-(3,5-ジクロロアニリノ)ピリミジン-5-カルボキサミド・二塩酸塩 85 mg を得た (無色結晶)。

#### 実施例 3

2-メチル-4-(3-トリフルオロメチルアニリノ)ピリミジン-5-カルボン酸 450 mg、DMF 20 ml 及びジクロロエタンの混合物に、HOBr 210 mg、WSC-HCl 320 mg を加え室温で 2 時間攪拌した後、30% アンモニア水 1.5 ml を加え、1 時間攪拌した。反応混合物に水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒；クロロホルム:メタノール)により精製し、エタノールから再結晶して無色結晶 280 mg を得た。得られた結晶にエタノール 12 ml と 4M 塩酸-酢酸エチル 1.5 ml を加え、室温で 1 時間攪拌した。溶媒を減圧留去して得られた無色固体を水-メタノール混合溶媒から再結晶することにより 2-メチ

ル-4-(3-トリフルオロメチルアニリノ)ピリミジン-5-カルボキサミド・塩酸塩 170 mg を得た（無色結晶）。

#### 実施例4

アミド化の際の縮合剤として WSC•HCl、HOBr の代わりに CDI を用いることにより 2-(1H-イミダゾール-1-イル)-4-(3-トリフルオロメチルアニリノ)ピリミジン-5-カルボキサミドを得た。

#### 実施例5

2-[2-(1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロイソインドール-2-イル)エチル]アミノ-4-(3-メチルアニリノ)ピリミジン-5-カルボキサミド 350 mg とエタノール 10 ml の混合物に、ヒドラジン 1 水和物 0.2 ml を加え 4 時間加熱還流した。反応混合物を減圧濃縮して得られた残渣にクロロホルム-メタノール混合溶液を加え、水、1M 水酸化ナトリウム水溶液、および飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して得られた残渣をエタノールから再結晶することにより 2-(2-アミノエトキシ)-4-(3-メチルアニリノ)ピリミジン-5-カルボキサミド 140 mg を得た（無色結晶）。

#### 実施例6

2-(2-アミノエチルアミノ)-4-(3-ベンジルオキシアニリノ)ピリミジン-5-カルボキサミド 869 mg、THF、メタノール及び DMF の混合物に 10% パラジウム-炭素粉末 100 mg を加え、常圧水素雰囲気下、室温にて 3 日間攪拌した。反応混合液を濾過し、濾液を減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル-メタノールの混合溶媒から再結晶することで 2-(2-アミノエチルアミノ)-4-(3-ヒドロキシアニリノ)ピリミジン-5-カルボキサミド 217 mg を得た（淡褐色固体）。

#### 実施例7

3-[2-(2-アミノエチルアミノ)-5-カルバモイルピリミジン-4-イルアミノ]安息香酸 tert-ブチルエステル 580 mg、メタノール 6 ml 及び水 6 ml の混合物に 4M 塩酸-ジオキサン溶液 12 ml を加え、80°C にて 1 時間攪拌した。反応混合物から有機溶媒を減圧留去し、生じた沈殿物を濾取した。これにメタノールと水を加え加熱し、不溶物を濾去し、母液を減圧濃縮した。残渣をメタノールと水の混合溶媒から再結晶して、3-[2-(2-アミノエチルアミノ)-5-カルバモイルピリミジン-4-イルアミノ]安息香

酸・二塩酸塩 59 mg を得た（無色結晶）。

#### 実施例 8

{4-[5-カルバモイル-4-(3-メチルアニリノ)ピリミジン-2-イルアミノ]ベンジル}カルバミン酸 tert-ブチルエステル 183 mg に 4M 塩酸-ジオキサン溶液 4 ml を加え、室温にて 16 時間攪拌した。反応混合物に水と酢酸エチルを加え生じた不溶物を濾去し、濾液に 1M 水酸化ナトリウム水溶液を加えアルカリ性とした。酢酸エチルで抽出後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮した残渣を酢酸エチルと n-ヘキサンの混合溶媒から再結晶することで 2-(4-アミノメチルアニリノ)-4-(3-メチルアニリノ)ピリミジン-5-カルボキサミド 44 mg を得た。（淡黄色結晶）

#### 実施例 9

2-(2-アミノエチルアミノ)-4-(3-メチルアニリノ)ピリミジン-5-カルボキサミド 318 mg と酢酸エチル 20 ml の混合物にアセチルクロライド 87  $\mu$ l とトリエチルアミン 170  $\mu$ l を加え、室温下 30 分間攪拌した。反応混合物に水及び THF を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した残渣を THF と酢酸エチルの混合溶媒から再結晶して、2-[2-(アセチルアミノエチル)アミノ]-4-(3-メチルアニリノ)ピリミジン-5-カルボキサミド 198 mg を得た（無色結晶）。

#### 実施例 10

N-tert-ブトキシカルボニルグリシン 350 mg、HOEt 270mg、WSC-HCl 384mg 及び 1,2-ジクロロエタン 10ml の混合物を室温下 30 分間攪拌後、2-(2-アミノアセチル)アミノ-4-(3-トリフルオロメチルアニリノ)ピリミジン-5-カルボキサミドを加え、室温下終夜攪拌した。反応混合物に水を加え、クロロホルム-イソプロパノール混合溶液で抽出し、合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して 2-[2-tert-(ブトキシカルボニルアミノ)アセチルアミノ]-4-(3-トリフルオロメチルアニリノ)ピリミジン-5-カルボキサミドを得た。これを、メタノール 5ml に溶解後、4 M 塩酸-酢酸エチル溶液 10 ml を加え、室温下 2 時間攪拌した。反応混合物にメタノールと酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した残渣をシリカゲルカラムクロマト

グラフィー(溶出溶媒；クロロホルム:メタノール:アンモニア水)により精製し、2-(2-アミノアセチルアミノ)-4-(3-トリフルオロメチルアニリノ)ピリミジン-5-カルボキサミド 70 mg を得た(無色結晶)。

#### 実施例 1 1

2-(2-アミノエチルアミノ)-4-(3-メチルアニリノ)ピリミジン-5-カルボキサミド 382 mg と酢酸エチル 10 ml の混合物にメタンスルホニルクロライド 114  $\mu$ l とトリエチルアミン 205  $\mu$ l を加え、室温下 3.5 時間攪拌した。反応混合物を水、飽和食塩水で洗浄した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮して得た残渣をメタノールと酢酸エチルの混合溶媒から再結晶して、2-[(2-(メタンスルホニルアミノ)エチル)アミノ]-4-(3-メチルアニリノ)ピリミジン-5-カルボキサミド 210 mg を得た(無色結晶)。

#### 実施例 1 2

2-(2-アミノエチルアミノ)-4-(3-メチルアニリノ)ピリミジン-5-カルボキサミド 328 mg と THF の混合物に、3,5-ジメチルピラゾール-1-カルボキサミジン・硝酸塩 508 mg とジイソプロピルエチルアミン 876  $\mu$ l を加え、60°Cで 1 週間攪拌した。反応混合物に水と酢酸エチルを加え、水層を減圧濃縮した。残渣をメタノールと酢酸エチルの混合液で洗浄した後、メタノールと水の混合溶媒から再結晶して、2-[(2-グアニジノエチル)アミノ]-4-(3-メチルアニリノ)ピリミジン-5-カルボキサミド・硝酸塩 200 mg を無色結晶として得た。

#### 実施例 1 3

(Z)-3-[2-(アセトキシ)フェニル]アクリル酸 195 mg とジクロロエタン 10 ml の混合物に、HOBr 135 mg、WSC-HCl 192 mg を加え氷冷下 20 分間攪拌した後、2-(cis-2-アミノシクロヘキシルアミノ)-4-(3-メチルアニリノ)ピリミジン-5-カルボキサミド 340 mg の DMF 2 ml 溶液を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応混合物に水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒；クロロホルム:メタノール)で精製し、得られた無色固体を酢酸エチルから再結晶することにより 2-[(Z)-2-[(cis-2-[[5-カルバモイル-4-(3-メチルアニリノ)ピリミジン-2-イル]アミノ]シクロヘキシル)カルバモイル]ビニル]フェニル アセタート 98 mg を得た(無色結晶)。

## 実施例 1 4

2-(2-アミノエチルアミノ)-4-(3-メチルアニリノ)ピリミジン-5-カルボキサミド 312 mg、水 3 ml 及び 1,4-ジオキサン 3 ml の混合物にシアン酸カリウム 147 mg と 4M 塩酸-ジオキサン溶液 450  $\mu$ l を加え、室温下 1 日攪拌した。反応混合物に 1M 水酸化ナトリウム水溶液を加えアルカリ性にし、生じた沈殿物を濾取した。濾液をメタノール中加熱攪拌し洗浄した後、濾取し、4-(3-メチルアニリノ)-2-[(2-ウレイドエチル)アミノ]ピリミジン-5-カルボキサミド 212 mg を得た（無色固体）。

## 固相合成法

参考例で調整したアミド部の窒素原子を介し樹脂に付着した 2-クロロ-4-(3-メチルアニリノ)ピリミジン-5-カルボキサミド（樹脂）100 mg（40  $\mu$ M 相当）ずつを合成機（Advanced ChemTech 社製 ACT496MOS）の反応容器のウエル 96 穴へそれぞれ加えた。さらに対応するアミン化合物の N-メチルピロリドン 0.5 M 溶液をそれぞれのウエルに 1.0 ml、ジイソプロピルエチルアミンの N-メチルピロリドン 2.5 M 溶液を 200  $\mu$ l ずつ加え、100°C で 12 時間振盪させた。反応液を濾去後、DMF で 2 回、さらにジクロロメタン、DMF、THF、メタノール、THF で順次それぞれの樹脂を洗浄した。樹脂をそれぞれ 40% トリフルオロ酢酸のジクロロメタン溶液 4 ml と混合し、室温で 5 分間振盪させた。それぞれの樹脂を濾去し、反応液を集めた。それぞれの溶媒を減圧下留去して、2-(置換アミノ)-4-(3-メチルアニリノ)ピリミジン-5-カルボキサミド化合物を得た。化合物の同定は質量分析、HPLC の保持時間より行い、HPLC の面積比を化合物の純度とした。

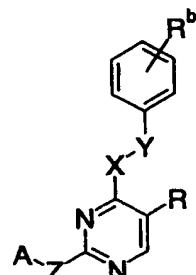
実施例 1 と同様にして、表 4 及び 5 に示す実施例 1 5 ~ 4 7 の化合物を、実施例 3 と同様にして、表 5 に示す実施例 4 8 ~ 5 0 の化合物を、固相合成法により実施例 5 1 ~ 6 0 の化合物をそれぞれ合成した。実施例化合物 1 ~ 6 0 の構造、製造法及び物理化学的データを表 4 及び 5 に示す。

また、表 6 ~ 9 に本発明の別の化合物の構造を示す。これらは、上記の製造法や実施例に記載の方法及び当業者にとって自明である方法、又はこれらの変法を用いることにより、容易に合成することができる。

表中以下の略号を用いる。また、置換基の前の数字は置換位置を示し、数字が複数個あるものは複数の置換を示す。例えば 3,5-Me は 3,5-ジメチルを示す。

Rex: 参考例番号; Ex: 実施例番号; Cmp: 化合物番号; Syn: 製造法 (A~H: 各々順に実施例 1, 2, 3, 10, 11, 12, 14 及び 51 と同様にして製造; C, D': それぞれ実施例 3 又は 4 と同様に製造し、次いで脱保護を行った); Sal: 塩 (Fu: フマル酸塩; Ox: シュウ酸塩; 空欄: フリーアイド; 酸成分の前の数字は例えば 2HCl は二塩酸塩を示し数字のないものは 1 を意味する); Dat: 物理化学的データ (F: FAB-MS( $M+H$ )<sup>+</sup>; FN: FAB-MS( $M-H$ )<sup>-</sup>; E: EI-MS; M: 融点 (°C); dec: 分解); Ph: フェニル; Bn: ベンジル; Me: メチル; Et: エチル; Pr: プロピル; iPr: 2-プロピル; Bu: プチル; tBu: tert-ブチル; Bt: ベンゾトリアゾール-1-イル; Ac: アセチル; Boc: tBuO-CO-。また、R<sup>b</sup> が 2,3-(CH)<sub>4</sub> の化合物は、隣接するベンゼン環と一体となって 2-ナフチル基を示す。

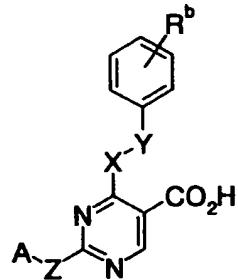
表1



Rex	A-Z	R	X-Y	R <sup>b</sup>	Dat
1	Cl	CO <sub>2</sub> Et	NH	4-Me	F 292
2		CN	NH	3,5-Cl	F 377, 379
3	MeS	CO <sub>2</sub> Et	CH <sub>2</sub>	3-OMe	F 319
4		CO <sub>2</sub> Et	NH	3-Me	F 447
9	Cl	CO <sub>2</sub> Et	NH	3-Me	F 292
10	Cl	CO <sub>2</sub> Et	NH	2-Me	F 292
11	Cl	CO <sub>2</sub> Et	NH	3-CF <sub>3</sub>	F 346
12	Cl	CO <sub>2</sub> Et	NH	3-CN	F 303
13	Cl	CO <sub>2</sub> Et	NH	3-OMe	F 308

14	Cl	CO <sub>2</sub> Et	NH-CH <sub>2</sub>	3-CF <sub>3</sub>	F 360
15	Cl	CO <sub>2</sub> Et	S	3-CF <sub>3</sub>	F 363
16	Cl	CO <sub>2</sub> Et	NH	3-Br	F 358
17	Cl	CO <sub>2</sub> Et	NH	2,3-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	F 332
18	Cl	CO <sub>2</sub> Et	NH	3,4-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	F 318
19	Cl	CO <sub>2</sub> Et	NH	3,5-Me	FN 304
20	Cl	CO <sub>2</sub> Et	NH	2,3-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	F 328
21	MeS	CO <sub>2</sub> Et	NH	3-OBn	F 396
22	MeS	CO <sub>2</sub> Et	NH	3-Boc	F 390
23	MeS	CO <sub>2</sub> Et	NH	3-NO <sub>2</sub>	F 335
24	MeS	CO <sub>2</sub> Et	NH	3-CF <sub>3</sub>	F 358
25	MeS	CO <sub>2</sub> Et	N(Me)	3-CF <sub>3</sub>	
26	Me	CO <sub>2</sub> Et	NH	3-CF <sub>3</sub>	F 326
27	Ph	CO <sub>2</sub> Et	NH	3-CF <sub>3</sub>	F 388
28	AcHN	CO <sub>2</sub> Et	NH	3-CF <sub>3</sub>	F 369
29	MeS	CN	NH	3,5-Cl	F 311

表2



Rex	A-Z	X-Y	R <sup>b</sup>	Dat
5	Cl	NH	4-Me	FN 262
30	Cl	NH	3-Me	F 264
31	Cl	NH	2-Me	FN 262
32	Cl	NH	3-CF <sub>3</sub>	F 318
33	Cl	NH	3-CN	FN 273
34	Cl	NH	3-OMe	FN 278
35	Cl	NH-CH <sub>2</sub>	3-CF <sub>3</sub>	F 332
36	Cl	S	3-CF <sub>3</sub>	F 299

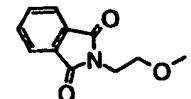
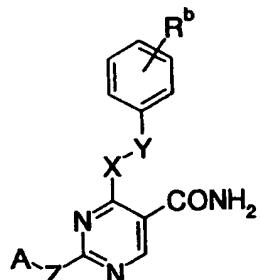
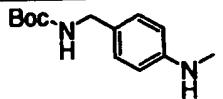
37	Cl	NH	3-Br	FN 328
38	Cl	NH	2,3-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	F 304
39	Cl	NH	3,4-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	F 290
40	Cl	NH	3,5-Me	FN 276
41	Cl	NH	2,3-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	F 300
42	MeS	NH	3-OBn	F 368
43	MeS	NH	3-Boc	F 362
44	MeS	NH	3-NO <sub>2</sub>	F 307
45	MeS	NH	3-CF <sub>3</sub>	F 330
46	MeS	N(Me)	3-CF <sub>3</sub>	F 344
47	Me	NH	3-CF <sub>3</sub>	F 298
48	Ph	NH	3-CF <sub>3</sub>	F 360
49	H <sub>2</sub> N	NH	3-CF <sub>3</sub>	F 299
50	MeS	CH <sub>2</sub>	3-OMe	F 291
51		NH	3-Me	F 419

表3



Rex	A-Z	X-Y	R <sup>b</sup>	Dat
6	BtO	NH	4-Me	F 362
7		NH	3-Me	F 449
52	BtO	NH	3-Me	F 362
53	BtO	NH	2-Me	F 362
54	BtO	NH	3-CF <sub>3</sub>	F 416
55	BtO	NH	3-CN	F 373

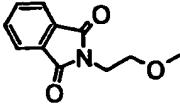
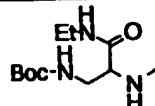
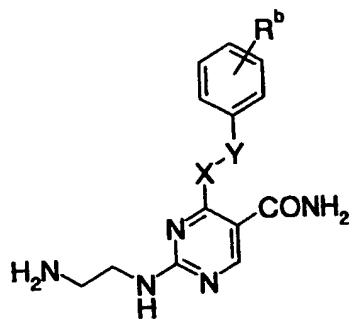
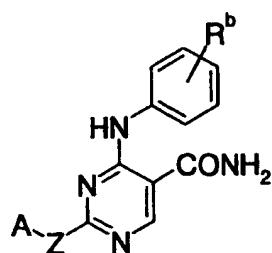
56	BtO	NH	3-OMe	F 378
57	BtO	NH-CH <sub>2</sub>	3-CF <sub>3</sub>	F 430
58	BtO	S	3-CF <sub>3</sub>	FN 431
59	BtO	NH	3-Br	FN 424
60	BtO	NH	2,3-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	F 402
61	BtO	NH	3,4-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	F 388
62	BtO	NH	3,5-Me	FN 374
63	BtO	NH	2,3-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	
64	MeS	NH	3-OBn	F 367
65	MeS	NH	3-Boc	F 361
66	MeS	NH	3-NO <sub>2</sub>	F 306
67	MeS	NH	3-CF <sub>3</sub>	F 329
68	MeS	N(Me)	3-CF <sub>3</sub>	F 343
69	MeS	CH <sub>2</sub>	3-OMe	F 290
70		NH	3-Me	F 418
71		NH	3-Me	F 458

表4

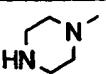
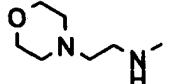
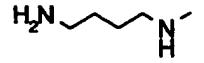
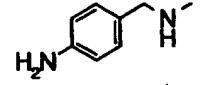
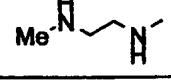
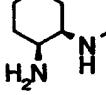
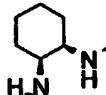
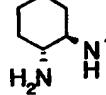
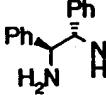
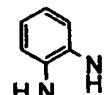
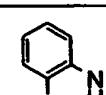
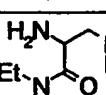
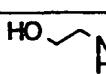
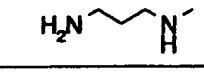


Ex	Syn	X-Y	R <sup>b</sup>	Sal	Dat
1	A	NH	4-Me		F 287, M 191-193
6	C	NH	3-HO		F 289, M 203-207(dec)
7	C	NH	3-CO <sub>2</sub> H	2HCl	F 317, M 285-290
15	A	NH	3-Me		F 287, M 185-188
16	A	NH	2-Me		F 287, M 185-187
17	A	NH	3-CF <sub>3</sub>	2HCl	F 341, M 270-272(dec)
18	A	NH	3-CN		F 298, M 192-194
19	A	NH	3-MeO		F 303, M 142-145
20	A	NH-CH <sub>2</sub>	3-CF <sub>3</sub>		F 355, M 193-196
21	A	S	3-CF <sub>3</sub>		F 358
22	A	NH	3-Br		F 351, M 194-196
23	A	NH	2,3-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>		F 327
24	A	NH	3,4-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>		F 313
25	A	NH	3,5-Me		F 301
26	A	NH	2,3-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>		F 323
41	A	NH	3-BnO		F 379, M 192-194
42	A	NH	3-NO <sub>2</sub>		F 318, M 210-214(dec)
43	A	CH <sub>2</sub>	3-MeO		F 302, M 127-129
44	A	N(Me)	3-CF <sub>3</sub>	Ox	F 355, M 223-225

表5

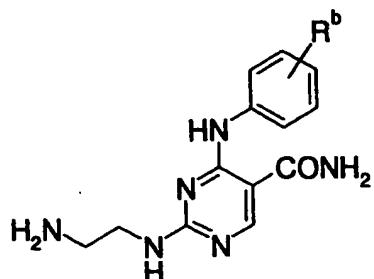


Ex	Syn	A-Z-	R <sup>b</sup>	Sal	Dat
2	B		3,5-Cl	2HCl	F 395, M 285-300(dec)
3	C	Me-	3-CF <sub>3</sub>	HCl	F 297, M 254-255(dec)
4	C		3-Me		F 295, M 240-242
5	C		3-Me		F 288, M 155-157
8	C		3-Me		F 349, M 197-203
9	D		3-Me		F 329, M 250-253
10	D'		3-CF <sub>3</sub>		F 355
11	E		3-Me		F 365, M 202-204
12	F		3-Me	HNO <sub>3</sub>	F 329, M 254-257
13	D		3-Me		F 529, M 171-173
14	G		3-Me		F 330, M 249-250
27	A		3-CF <sub>3</sub>		F 369, M 185-187
28	A		3-CF <sub>3</sub>		F 383, M 153-157

29	A		3-CF <sub>3</sub>		F 367, M 207-209
30	A		3-CF <sub>3</sub>	0.5Fu	F 411, M 222-224(dec)
31	A		3-CF <sub>3</sub>		F 369, M 198-200
32	A		3-CF <sub>3</sub>		FN 401, M 259(dec)
33	A		3-CF <sub>3</sub>		F 355, M 194-196
34	A		3-Br		F 405, M 204-206
35	A		3-Me		F 341, M 161-163
36	A		3-Br		F 348, M 217-220(dec)
37	A		3-Me		F 341, M 171-175
38	A		3,5-Me	HCl	F 453, M 256-259
39	A		3-Me		F 335, M 220-224
40	A		3-Me		F 336, M 220-223
45	A		3-Me	2HCl	F 358, M 218-220
46	A		3-CF <sub>3</sub>		F 342, M 216-219
47	A		3-CF <sub>3</sub>		F 355, M 185-189
48	C	Ph-	3-CF <sub>3</sub>		F 359, M 233-235

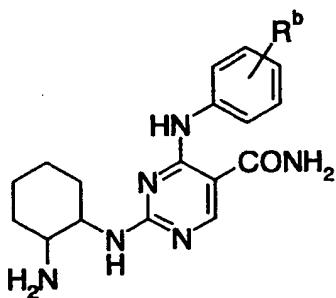
49	C	H <sub>2</sub> N-	3-CF <sub>3</sub>		F 298, M:234-235
50	C		3-Me	2HCl	F 358, M 206-209(dec)
51	H		3-Me		F 301
52	H		3-Me		F 364
53	H		3-Me		F 453
54	H		3-Me		F 363
55	H		3-Me		F 345
56	H		3-Me		F 360
57	H		3-Me		F 335
58	H		3-Me		F 328
59	H		3-Me		F 324
60	H		3-Me		F 340

表6



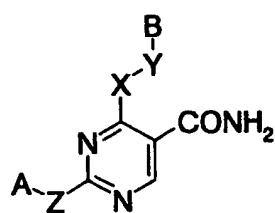
Cmp	R <sup>b</sup>	Cmp	R <sup>b</sup>	Cmp	R <sup>b</sup>	Cmp	R <sup>b</sup>
1	2-F	10	2-NH <sub>2</sub>	19	2-OPh	28	2-Bu
2	3-F	11	3-NH <sub>2</sub>	20	3-OPh	29	3-Bu
3	4-F	12	4-NH <sub>2</sub>	21	4-OPh	30	4-Bu
4	2-Cl	13	2-Ac	22	2-Et	31	2-iPr
5	3-Cl	14	3-Ac	23	3-Et	32	3-iPr
6	4-Cl	15	4-Ac	24	4-Et	33	4-iPr
7	2-CH <sub>2</sub> OH	16	2-SMe	25	2-Pr	34	2,3-OCH <sub>2</sub> O
8	3-CH <sub>2</sub> OH	17	3-SMe	26	3-Pr	35	3,4-OCH <sub>2</sub> O
9	4-CH <sub>2</sub> OH	18	4-SMe	27	4-Pr	36	3,4-(CH) <sub>4</sub>

表7



Cmp	R <sup>b</sup>	Cmp	R <sup>b</sup>	Cmp	R <sup>b</sup>	Cmp	R <sup>b</sup>
37	2-F	46	2-NH <sub>2</sub>	55	2-OPh	64	2-Bu
38	3-F	47	3-NH <sub>2</sub>	56	3-OPh	65	3-Bu
39	4-F	48	4-NH <sub>2</sub>	57	4-OPh	66	4-Bu
40	2-Cl	49	2-Ac	58	2-Et	67	2-iPr
31	3-Cl	50	3-Ac	59	3-Et	68	3-iPr
42	4-Cl	51	4-Ac	60	4-Et	69	4-iPr
43	2-CH <sub>2</sub> OH	52	2-SMe	61	2-Pr	70	2,3-OCH <sub>2</sub> O
44	3-CH <sub>2</sub> OH	53	3-SMe	62	3-Pr	71	3,4-OCH <sub>2</sub> O
45	4-CH <sub>2</sub> OH	54	4-SMe	63	4-Pr	72	3,4-(CH) <sub>4</sub>

表8



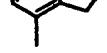
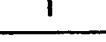
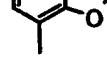
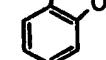
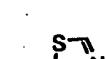
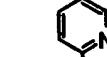
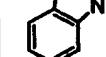
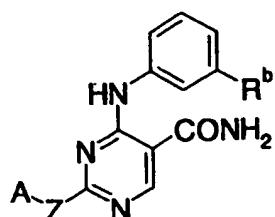
Cmp	X-Y	A-Z	B	Cmp	X-Y	A-Z	B
73	-NH-	<chem>H2NCCN</chem>		87	-NH-	<chem>H2NCCN</chem>	
74		<chem>CN1CCCC1N</chem>		88		<chem>CN1CCCC1N</chem>	
75	-NH-	<chem>H2NCCN</chem>		89	-NH-	<chem>H2NCCN</chem>	
76		<chem>CN1CCCC1N</chem>		90		<chem>CN1CCCC1N</chem>	
77	-NH-	<chem>H2NCCN</chem>		91	-NH-	<chem>H2NCCN</chem>	
78		<chem>CN1CCCC1N</chem>		92		<chem>CN1CCCC1N</chem>	
79	-NH-	<chem>H2NCCN</chem>		93	-NH-	<chem>H2NCCN</chem>	
80		<chem>CN1CCCC1N</chem>		94		<chem>CN1CCCC1N</chem>	
81	-NH-	<chem>H2NCCN</chem>		95	-CH(OH)-	<chem>H2NCCN</chem>	
82		<chem>CN1CCCC1N</chem>		96		<chem>CN1CCCC1N</chem>	
83	-NH-	<chem>H2NCCN</chem>		97	-CO-	<chem>H2NCCN</chem>	
84		<chem>CN1CCCC1N</chem>		98		<chem>CN1CCCC1N</chem>	
85	-NH-	<chem>H2NCCN</chem>		99	-C(=NOH)-	<chem>H2NCCN</chem>	
86		<chem>CN1CCCC1N</chem>		100		<chem>CN1CCCC1N</chem>	

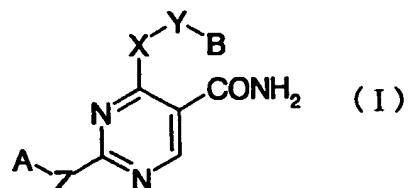
表9



Cmp	Rb	A-Z	Cmp	Rb	A-Z	Cmp	Rb	A-Z
101	Me		121	Me		141	Me	
102	Br		122	Br		142	Br	
103	Cl		123	Cl		143	Cl	
104	CF <sub>3</sub>		124	CF <sub>3</sub>		144	CF <sub>3</sub>	
105	Me		125	Me		145	Me	
106	Br		126	Br		146	Br	
107	Cl		127	Cl		147	Cl	
108	CF <sub>3</sub>		128	CF <sub>3</sub>		148	CF <sub>3</sub>	
109	Me		129	Me		149	Me	
110	Br		130	Br		150	Br	
111	Cl		131	Cl		151	Cl	
112	CF <sub>3</sub>		132	CF <sub>3</sub>		152	CF <sub>3</sub>	
113	Me		133	Me		153	Me	
114	Br		134	Br		154	Br	
115	Cl		135	Cl		155	Cl	
116	CF <sub>3</sub>		136	CF <sub>3</sub>		156	CF <sub>3</sub>	
117	Me		137	Me		157	Me	
118	Br		138	Br		158	Br	
119	Cl		139	Cl		159	Cl	
120	CF <sub>3</sub>		140	CF <sub>3</sub>		160	CF <sub>3</sub>	

## 請求の範囲

1. 一般式 (I) で示されるピリミジン-5-カルボキサミド誘導体又はその塩。



[式中の記号は以下の意味を有する。

X: O、S、NR<sup>1</sup>、CO、NR<sup>1</sup>CO、CONR<sup>1</sup>、C=N-OR<sup>1</sup>又は結合部、

Y: OR<sup>1</sup>もしくは-NHR<sup>1</sup>で置換されていてもよい低級アルキレン基又は結合部、

Z: O、NR<sup>2</sup>又は結合部、

A: H、置換基を有していてもよい低級アルキル、-CO-置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよいアリール、置換基を有していてもよいヘテロアリール、置換基を有していてもよいシクロアルキル又は置換基を有していてもよい含窒素飽和ヘテロ環基、

B: 置換基を有していてもよいアリール又は置換基を有していてもよいヘテロアリール基、

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>: H、低級アルキル又は-CO-低級アルキル基。

但し、XがNH、Y及びZが結合部、Bが2-メチルフェニルの時、Aはエチル基以外の基を示す。]

2. XがNR<sup>1</sup>、R<sup>1</sup>がH又は低級アルキル、Yが結合部、ZがNHかつBが-NH<sub>2</sub>、-低級アルキレン-NH<sub>2</sub>、-低級アルキル、-ハロゲン原子、-CF<sub>3</sub>及び-O-低級アルキル基から選択される1～3個の置換基を有していても良いアリールである請求の範囲1記載の化合物又はその塩。

3. Aが-NH<sub>2</sub>及び-プロドラッグ化されたNH<sub>2</sub>から選択される基で置換された低級アルキル基である請求の範囲2記載の化合物又はその塩。

4. Aが-NH<sub>2</sub>、-プロドラッグ化されたNH<sub>2</sub>及び-低級アルキレン-NH<sub>2</sub>から選択される基で置換されたシクロアルキル基である請求の範囲2記載の化合物又はその塩。

5. 2-(2-アミノエチルアミノ)-4-(3-メチルアニリノ)ピリミジン-5-カルボキサミド、2-(2-アミノエチルアミノ)-4-(3-トリフルオロメチルアニリノ)ピリミジン-5-カルボキサミド、2-(4-アミノブチルアミノ)-4-(3-トリフルオロメチルアニリノ)ピリミジン-5-カルボキサミド、2-(2-アミノエチルアミノ)-4-(3-プロモアニリノ)ピリミジン-5-カルボキサミド、2-(2-アミノエチルアミノ)-4-(3-ニトロアニリノ)ピリミジン-5-カルボキサミド、2-(2-アミノエチルアミノ)-4-(3,5-ジメチルアニリノ)ピリミジン-5-カルボキサミド、2-(2-アミノエチルアミノ)-4-(2-ナフチルアミノ)ピリミジン-5-カルボキサミド、2-(*cis*-2-アミノシクロヘキシルアミノ)-4-(3-メチルアニリノ)ピリミジン-5-カルボキサミド、2-(*cis*-2-アミノシクロヘキシルアミノ)-4-(3,5-ジクロロアニリノ)ピリミジン-5-カルボキサミド及び2-(*cis*-2-アミノシクロヘキシルアミノ)-4-(3,4,5-トリメトキシアニリノ)ピリミジン-5-カルボキサミドより選択される化合物又はその塩。

6. 請求の範囲 1 記載の化合物又はその塩と、製薬学的に許容される担体とからなる医薬組成物。

7. Syk チロシンキナーゼ阻害剤である請求の範囲 6 記載の医薬組成物。

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP98/05643

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**

Int.Cl<sup>6</sup> C07D239/48, 239/47, 239/56, 239/42, 403/12, 403/06, 407/12, 409/12, 401/12, 401/06, A61K31/505, A61K31/535 // (C07D403/12,

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>6</sup> C07D239/48, 239/47, 239/56, 239/42, 403/12, 403/06, 407/12, 409/12, 401/12, 401/06, A61K31/505, A61K31/535 // (C07D403/12,

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CA (STN), REGISTRY (STN)

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	JP, 4-261156, A (Abbott Laboratories), 17 September, 1992 (17. 09. 92) & EP, 475206, A Claims ; Examples 15, 77	1 2-5
X A	US, 5250548, A (Abbott Laboratories), 5 October, 1993 (05. 10. 93) (Family: none) Claims ; Examples 15, 77	1 2-5
A	US, 5216023, A (Folligen Budapest Ltd.), 1 June, 1993 (01. 06. 93) & WO, 90/08130, A1 & EP, 409939, A	1-7

Further documents are listed in the continuation of Box C.  See patent family annex.

"A"	Special categories of cited documents: document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T"	later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"E"	earlier document but published on or after the international filing date	"X"	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"L"	document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y"	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"O"	document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&"	document member of the same patent family
"P"	document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		

Date of the actual completion of the international search 4 February, 1999 (04. 02. 99)	Date of mailing of the international search report 16 February, 1999 (16. 02. 99)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.  
PCT/JP98/05643

**A. (Continuation) CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**

209:00, 239:00) (C07D403/12, 233:00, 239:00) (C07D403/06, 209:00, 239:00)  
(C07D407/12, 239:00, 307:00) (C07D409/12, 239:00, 333:00) (C07D401/12,  
213:00, 239:00) (C07D401/06, 213:00, 239:00)

**B. (Continuation) FIELDS SEARCHED**

209:00, 239:00) (C07D403/12, 233:00, 239:00) (C07D403/06, 209:00, 239:00)  
(C07D407/12, 239:00, 307:00) (C07D409/12, 239:00, 333:00) (C07D401/12,  
213:00, 239:00) (C07D401/06, 213:00, 239:00)

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>o</sup> C07D239/48, 239/47, 239/56, 239/42, 403/12, 403/06, 407/12, 409/12, 401/12, 401/06, A61K31/505, A61K31/535//  
(C07D403/12, 209:00, 239:00) (C07D403/12, 233:00, 239:00) (C07D403/06, 209:00, 239:00) (C07D407/12, 239:00, 307:00)  
(C07D409/12, 239:00, 333:00) (C07D401/12, 213:00, 239:00) (C07D401/06, 213:00, 239:00)

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>o</sup> C07D239/48, 239/47, 239/56, 239/42, 403/12, 403/06, 407/12, 409/12, 401/12, 401/06, A61K31/505, A61K31/535//  
(C07D403/12, 209:00, 239:00) (C07D403/12, 233:00, 239:00) (C07D403/06, 209:00, 239:00) (C07D407/12, 239:00, 307:00)  
(C07D409/12, 239:00, 333:00) (C07D401/12, 213:00, 239:00) (C07D401/06, 213:00, 239:00)

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

## 国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA (STN), REGISTRY (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X A	J P, 4-261156, A (アボット・ラボラトリーズ) 17. 9月. 1992 (17. 09. 92) & EP, 475206, A 特許請求の範囲、実施例15, 77	1 2-5
X A	US, 5250548, A (Abbott Laboratories) 05. 10月. 1993 (05. 10. 93) ファミリーなし claim, EXAMPLE15, 77	1 2-5
A	US, 5216023, A (Folligen Budapest Ltd.) 01. 6月. 1993 (01. 06. 93) & WO, 90/08130, A1 & EP, 409939, A	1-7

 C欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示す  
もの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日  
以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行  
日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する  
文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

## の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって  
出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理  
論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明  
の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以  
上の文献との、当業者にとって自明である組合せに  
よって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

## 国際調査を完了した日

04. 02. 99

## 国際調査報告の発送日

16.02.99

## 国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

## 特許庁審査官 (権限のある職員)

瀬戸下 告一

4C 9284

電話番号 03-3581-1101 内線 3453

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**